



Kıkırdak yaralanmalarının tedavisinde kök hücreler ve biyomateryaller

Stem cells and biomaterials in treatment of cartilage injuries

Cengiz Yılmaz

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Mersin

Literatürde kök hücre tedavileri hakkında çok sayıda yayın vardır, ancak bu yayınların çoğu deneysel çalışmadır ve sadece birkaçı kliniğe yansımaktadır. Kök hücreler pluripotent hücrelerdir. Değişik koşullarda değişik hücrelere dönüşebilme özelliğine sahiptirler ve bu da klinik deneyimler açısından önemli bir çekince oluşturmaktadır. Çeşitli biyomateryaller kondrosit eklenerek ya da eklenmeksizin kıkırdak yaralanmalarının tedavisinde kullanılabilir. Bu konuda birçok deneysel çalışma olmasına rağmen, hastalara uygulanmış az sayıda örnek bulunmaktadır.

Anahtar sözcükler: Biyomateryal; karbon fiber; kıkırdak yaralanmaları; kondral; mezankimal; osteokondral; poliglaktik asit; polilaktik asit; kök hücre; tedavi.

There are many studies about stem cell therapies in the literature, but most of them are experimental and just a few of them have clinical reflection. Stem cells are pluripotent cells. They have the ability to differentiate into various cells under various conditions and this makes up the major drawback for clinical trials. Many biomaterials with or without chondrocyte embedding have been used in treatment of chondral injuries. Although there are lots of experimental studies on this subject, there few examples used on patients.

Key words: Biomaterial; carbon fiber; cartilage injuries; chondral; mesenchymal; osteochondral; polyglycolic acid; polylactic acid; stem cell; treatment.

Literatürde kök hücre tedavileri hakkında çok sayıda yayın vardır, ancak bu yayınların çoğu deneysel çalışmadır ve birkaçı kliniğe yansımaktadır. Kök hücreler pluripotent hücrelerdir. Değişik koşullarda farklı hücrelere dönüşebilme özelliğine sahiptirler ve bu nedenle klinik deneyimleri de çekince oluşturmaktadır. Çeşitli biyomateryaller kondrosit eklenerek ya da eklenmeksizin kıkırdak yaralanmalarının tedavisinde kullanılabilir. Ancak bu konuda da birçok deneysel çalışma var iken, hastalara uygulanmış az sayıda örnek bulunmaktadır.

KÖK HÜCRE TEDAVİLERİ

Literatürde kök hücre tedavileri hakkında çok sayıda yayın bulunmaktadır. Ancak bu yayınlar genellikle deneysel çalışmalarla sınırlı kalmaktadır. Kliniğe yansıyan çok az sayıda çalışma vardır. Kök hücreler pluripotent hücrelerdir. Değişik koşullarda farklı hücrelere dönüşebilme özelliğine sahiptirler. Bu nedenle klinik deneyimleri de çekince oluşturmaktadır. Kondrosite

dönüşme potansiyeli olan kök hücreler mezenkimal kök hücre (MKH)'lerdir. Mezenkimal kök hücreler kemik iliği, sinovyal membran, epidermis ve adipoz dokudan elde edilebilmektedir.^[1-4] Kemik iliğindeki her 105 hücreden biri MKH'dir.^[5] Mezenkimal kök hücre ile yapılan bir klinik çalışmada olog MKH'ler hücre kültürü ile çoğaltılarak kollajen jel içerisinde periost greftin altına uygulanmıştır. Bu çalışmada kemik iliği iliyak çıkıntının arkasından alınmış, dekstran yardımıyla eritrositlerden ayrılmış ve kalanı hücreler kültürü ortamına alınmıştır. Çoğalan hücreler kollajen jel içerisine ekilmiş ve defekte yerleştirilerek üzeri periost grefti ile kapatılmıştır. Patelladaki kıkırdak defektlerinin tedavisi için uygulanan bu yöntemle iki hastada fibröz kıkırdak elde edilebilmiştir. Avantajı hastanın sağlam kıkırdağından doku alma gereksinimi olmamasıdır.^[6] Bir başka çalışmada da bağlantılı tünel yapısına sahip hidroksiapatit seramik içine kök hücre ekilerek, septik artrit sekeli, bir kıkırdak defektine uygulanmış, sonuçta hem kemik hem de kıkırdak oluşumu gözlenmiştir.^[7]

BİYOMATERYALLER

Karbon fiberler uzay endüstrisi için geliştirilmiş birçok metal ya da alaşıma kıyasla yüksek güç ve sertliğe sahip materyallerdir. Vücuda implante edildiğinde fibroblastlar tarafından istila edilip fibröz doku ile dolurlar. Brittberg ve ark.nın^[8] 37 hasta ile yapmış oldukları çalışmanın dört yıllık takip sonuçları 1994 yılında yayınlanmıştır. Çalışmada kullanılan implantlar, 3 mm kalınlığında ve değişik çaplarda Medicarb (Medicarb, Bromma, Sweden; Surgicraft Ltd, İngiltere), pedler ve 3 mm çapında ve 12.5 mm boyunda rod seçeneklerinden oluşmaktadır. Rodlar, konveks yüzeylerin kıkırdak defektlerinde subkondral kemiğe 10 mm çapında açılan tünellere kıkırdak ile aynı seviyede olacak yükseklikte yerleştirilir. Konkav ya da düz yüzeylerde ise pedler tercih edilir. Pedler subkondral kemikte açılan yuvalara kemik seviyesine gelecek kadar bir derinliğe yerleştirilir. Değerlendirilen hastalarda ortalama defekt büyüklüğü 5.5 cm² olarak bildirilmiştir. Birinci yılda yapılan artroskopik ve histolojik incelemelerde tüm defektlerin karbon fiberlere tutunmuş fibröz kıkırdak ile dolduğu belirlenmiştir. Hastaların %83'ünde iyi ve mükemmel sonuç alındığı bildirilmiştir.^[8] Karbon fiber dokuma pedleri kullanılan ve üç-dört yıllık takip süresi olan bir başka çalışmada da %63-77 arası iyi sonuç elde edildiği bildirilmiştir.^[9] Karbon fiber ile tedavi edilen ve yaş ortalaması 46 olan hastaların dört yıl süren takipleri sonucunda %71 oranında başarılı klinik sonuç elde edildiği bildirilmiştir.^[10] Ancak ilerleyen yıllarda karbon fiberlerin kullanımı yaygınlaşmamıştır.^[8]

Trufit (Smith & Nephew, Andover, ABD) sentetik polimer bir matrikstir. İki katmanlı bir yapıya sahiptir. Anamaddesi poliglikolik asit ve poli (D, L-laktid-koglikolid) lifleridir. Hacminin %75'ini porlar oluşturur. Yüzde 10 kalsiyum sülfat ve az miktarda surfaktan içerir. Uygulama sırasında kemik iliği uyarısı yapılırken iyileşme dönemi boyunca yapısal destek de sağlanmış olur. Zaman içerisinde tamamen bozunur. Ameliyat sonrası iki hafta yük vermeden, dördüncü haftaya kadar kısmen yük vererek, dördüncü haftadan sonra tam basarak mobilize edilir. Dördüncü aydan sonra hasta spora dönebilmektedir.^[11] Trufit birden fazla silindir olarak uygulanabilir. Küçük defektlerde erken dönemde iyi sonuç alınmıştır. Ancak büyük defektlerde 18 aya kadar uzayabilen sinovit, ağrı ve manyetik rezonans (MR) görüntülerinde subkondral lamina oluşmaması, yetersiz entegrasyon, yetersiz defekt dolması gibi bulgulara rastlanabilir. On sekiz-24. aylar arası bu bulguların düzelebildiği, tam iyileşme ve spora dönüşün sağlanabildiği bildirilmiştir. Rehabilitasyona

devam edilmesi ve erken dönem yakınmaların devam etmesi nedeniyle artroplasti kararı alınmasından kaçınılması önerilmektedir. Buna rağmen ameliyattan altı ay sonra efüzyon ve yakınmaların devam etmesi üzerine artroplastiyi tercih eden hastalar olmuştur. Trufit, Avrupa'da akut odaksal kıkırdak yaralanmalarının tedavisinde kullanılmak üzere, Amerika'da ise osteokondral silindir greft donör sahaların doldurulması için FDA (Food and Drug Administration)'dan onay almıştır.^[12]

Fin (Ceramica S.p.A., Faenza, İtalya) nano-yapılı osteokondral bir matrikstir. Osteokondral bir grefti taklit eden üç katmanlı yapısı vardır. Kıkırdak katmanı tip I kollajen ve düzgün bir yüzeyden oluşur. Tidemark katmanı tip I kollajen ve hidroksiapatit içerir. Kemik katmanı daha yüksek oranda hidroksiapatit, daha düşük oranda tip I kollajen içerir. Kemik iliği MKH'nin göç ederek matriks içinde kemik ve kıkırdak oluşturması prensibine dayanır. Büyük osteokondral defektlerin tedavisinde kullanılmıştır. Dokuz milimetre derinliğe kadar subkondral kemik delinir ve implant yerleştirilir. Aynı hastanın medial kondil, troklea ve patellasında bulunan üç ayrı defekte aynı seansta uygulanmıştır. Altıncı ayda MR kontrolünde hiyalin benzeri sinyal yoğunluğuna sahip düzgün bir eklem yüzeyi elde edilmiştir. On ikinci ayda ise subkondral ödem çözülmüştür. Ameliyat sonrası dört hafta yük verilmemiş, beş ve sekizinci haftalar arası artan yüklerle tam bastırılmış, dördüncü ayda hafif, 10. ayda ağır sporlara izin verilmiş, birinci yıl sonunda hastanın spora dönüş yaptığı görülmüştür.^[13]

KAYNAKLAR

1. English A, Jones EA, Corscadden D, Henshaw K, Chapman T, Emery P, et al. A comparative assessment of cartilage and joint fat pad as a potential source of cells for autologous therapy development in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1676-83.
2. Hildner F, Concaro S, Peterbauer A, Wolbank S, Danzer M, Lindahl A, et al. Human adipose-derived stem cells contribute to chondrogenesis in coculture with human articular chondrocytes. *Tissue Eng Part A* 2009;15:3961-9.
3. Nimura A, Muneta T, Koga H, Mochizuki T, Suzuki K, Makino H, et al. Increased proliferation of human synovial mesenchymal stem cells with autologous human serum: comparisons with bone marrow mesenchymal stem cells and with fetal bovine serum. *Arthritis Rheum* 2008;58:501-10.
4. Gnechhi M, Melo LG. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells: isolation, expansion, characterization, viral transduction, and production of conditioned medium. *Methods Mol Biol* 2009;482:281-94.
5. Rosset P, Coipeau P. What's new in fundamental research: osteogenesis and stem cells. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 2007;93(4 Suppl):2S55-8. [Abstract]
6. Wakitani S, Mitsuoka T, Nakamura N, Toritsuka Y, Nakamura Y, Horibe S. Autologous bone marrow stromal cell

- transplantation for repair of full-thickness articular cartilage defects in human patellae: two case reports. *Cell Transplant* 2004;13:595-600.
7. Adachi N, Ochi M, Deie M, Ito Y. Transplant of mesenchymal stem cells and hydroxyapatite ceramics to treat severe osteochondral damage after septic arthritis of the knee. *J Rheumatol* 2005;32:1615-8.
 8. Brittberg M, Faxén E, Peterson L. Carbon fiber scaffolds in the treatment of early knee osteoarthritis. A prospective 4-year followup of 37 patients. *Clin Orthop Relat Res* 1994;307:155-64.
 9. Muckle DS, Minns RJ. Biological response to woven carbon fibre pads in the knee. A clinical and experimental study. *J Bone Joint Surg [Br]* 1990;72:60-2.
 10. Kuś WM, Górecki A, Strzelczyk P, Swiader P. Carbon fiber scaffolds in the surgical treatment of cartilage lesions. *Ann Transplant* 1999;4:101-2.
 11. Carmont MR, Carey-Smith R, Saithna A, Dhillon M, Thompson P, Spalding T. Delayed incorporation of a TruFit plug: perseverance is recommended. *Arthroscopy* 2009;25:810-4.
 12. Williams RJ, Gamradt SC. Articular cartilage repair using a resorbable matrix scaffold. *Instr Course Lect* 2008; 57:563-71.
 13. Kon E, Delcogliano M, Filardo G, Altadonna G, Marcacci M. Novel nano-composite multi-layered biomaterial for the treatment of multifocal degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2009;17:1312-5.